

Nuevas medicinas para el tratamiento del HIV y enfermedades relacionadas. Investigaciones en curso, fármacos y vacunas

New drugs for HIV and HIV-related disease treatment. Current research, drugs and vaccines

Enrique Redondo

La mejora de los tratamientos antirretrovirales permite vencer las resistencias que el virus es capaz de desarrollar, disminuir los efectos adversos producidos por la medicación, ayudar a la mejor adherencia al tratamiento, y quizás lo más importante va a ser lograr la erradicación del virus. Las nuevas familias de fármacos que a continuación se presentan aportan nuevas estrategias contra el HIV.

The improvement of antiretroviral treatments allows to overcome the resistance that the virus is able to develop, to decrease the side-effects produced by the drug therapy, to help to get a better adherence to the treatment, and maybe the most important will be to eradicate the virus. The new drug families that next will be presented provide new strategies against HIV.

El tratamiento antirretroviral ha sido, en gran parte, el responsable de la impresionante reducción en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con infección por el HIV que se ha apreciado en los últimos años. A pesar de los indudables beneficios de la terapia antirretroviral (en general, se utilizan combinaciones de tres medicamentos) existen importantes aspectos como el desarrollo de resistencias, aparición de efectos adversos, dificultades en la adherencia, etc. que limitan su eficacia. No obstante, la principal dificultad viene determinada por el hecho de que el tratamiento no es capaz de eliminar el virus del organismo, lo cual implica que se debe garantizar un cumplimiento escrupuloso de por vida de estos regímenes terapéuticos. Este aspecto ligado a la detección en muchos pacientes de virus que se han hecho resistentes a los tratamientos antirretrovirales existentes, hace preciso buscar nuevos fármacos antirretrovirales que, idealmente, tengan un mejor perfil en cuanto a la eficacia y tolerancia, no deberán presentar resistencia cruzada con los fármacos actuales, deberán poseer capacidad de penetrar en reservorios, ser más fáciles de tomar, etc.

Los nuevos medicamentos que se están desarrollando, pertenecientes a las tres familias terapéuticas ya comercializadas (inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos y no análogos de los nucleósidos e inhibidores de la proteasa), están encaminados a mejorar la farmacocinética, la seguridad o la comodidad, a la vez que intentan superar las resistencias cruzadas. En cambio, las nuevas familias de medicamentos (como por ejemplo los inhibidores de la fusión y los inhibidores de la integrasa) si bien están todavía en fases preliminares de su desarrollo, seguramente supondrán un hito cualitativo, ya que se espera que puedan ser muy útiles para rescatar y mantener en situación estable, a pacientes que habían prácticamente perdido todas las opciones terapéuticas.

Nuevos fármacos de familias preexistentes

Dentro de los análogos de los nucleósidos, el fármaco que presenta un desarrollo más avanzado es la *emtricitabina* (FTC), que es muy similar al 3TC (lamivudina) incluyendo actividad frente al virus de la hepatitis B (VHB). Su mayor ventaja es que se podrá administrar una vez al día. El perfil de resistencia es similar al del 3TC. La *diaminopurina dioxolano* (DAPD) es un profármaco que se convierte en dioxolano de guanina (DXG) y que se podrá administrar una vez al día. Su principal ventaja es que tiene un bajo nivel de resistencia cruzada, siendo activo frente a cepas resistentes al AZT, 3TC y cepas multirresistentes. El *tenofovir* es un nucleótido (no precisa ser activado en la célula) y es activo frente al HIV-1 y HIV-2 incluyendo cepas resistentes a análogos de nucleósidos. Asimismo, es activo frente al VHB. Su administración se realiza una vez al día y recientemente ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. Parece que presenta menor toxicidad mitocondrial que los análogos de los nucleósidos ya comercializados, por lo que está llamado a reemplazarlos en muchos regímenes, especialmente en aquellos no plenamente supresivos.

El *tipranavir* es un inhibidor de la proteasa no peptidomimético, lo cual le confiere una potente actividad *in vitro* frente a cepas de HIV resistentes a los actuales IP. Su desarrollo clínico se ha retrasado ya que posee

una farmacocinética desfavorable.

Nuevas familias de medicamentos

Recientemente, Merck presentó los resultados iniciales de su programa de investigación en el área de los *inhibidores de la integrasa*. En resumen, parece claro que la integrasa es una proteína imprescindible para el ciclo vital del HIV, ya que regula la transferencia y la integración del DNA viral en el cromosoma de la célula. Las investigaciones de Merck han demostrado el concepto de que es posible actuar a este nivel y, en concreto, inhibiendo la «transferencia» de la cadena de DNA proviral (uno de los tres pasos del proceso de la integración) a la cadena de DNA celular. En consecuencia, esta nueva diana terapéutica presenta un enorme potencial para el desarrollo de nuevos fármacos, con la ventaja añadida junto con la ausencia de resistencia cruzada con los medicamentos preexistentes, de que la inhibición de la integrasa tiene carácter irreversible una vez que se produce.

Otra nueva opción terapéutica en desarrollo es la constituida por un grupo de medicamentos encaminados a impedir que el virus se adhiera o penetre en las células del huésped; los únicos que ha alcanzado una fase avanzada de su desarrollo son los *inhibidores de la fusión*. La pentafusina (T20) es un derivado proteínico de 36 aminoácidos, que hay que administrar por vía parenteral dos veces al día, lo cual supone una importante limitación. Su principal ventaja es que, teóricamente, al poder abordar la inhibición de la replicación viral en un punto diferente a la de los fármacos preexistentes, presentará un perfil de resistencias diferente.

Al mismo tiempo, además de nuevos fármacos dirigidos contra el HIV, se están desarrollando tratamientos encaminados a potenciar al sistema inmune para que desarrolle una respuesta potente contra el HIV. De estos tratamientos coadyuvantes, el tratamiento más experimentado hasta la fecha es la *interleucina 2* (*IL-2*). Inicialmente, la IL-2 fue utilizada para intentar «agotar» el reservorio celular del HIV con poco éxito. La segunda indicación que se está investigando es la capacidad para incrementar las defensas del paciente mediante el estímulo y recuperación de la cifra de linfocitos CD4. Están por demostrar las ventajas clínicas a medio y largo plazo debido a que la recuperación inmunológica también se produce de forma espontánea bajo tratamiento antirretroviral plenamente supresivo y mantenido en el tiempo. La cruz de la moneda de esta estrategia terapéutica está en su incómoda posología (subcutánea, con síntomas pseudogripales asociados) y su elevado coste.

Vacunas terapéuticas

Las *vacunas terapéuticas* son el intento más ambicioso de vencer al virus y acabar con esta terrible plaga. Se trataría de estimular el sistema inmune con antígeno o fracciones virales en pacientes que están recibiendo tratamiento antirretroviral. El intento más famoso de encontrar un candidato válido ha sido el

Remune[®] que consiste en una cepa de virus inactivado y privado de la envoltura. A pesar que los individuos que recibieron dosis periódicas de estas vacunas, recuperaron la respuesta frente a los antígenos virales, la compañía encargada de su desarrollo ha anunciado recientemente la suspensión del programa de investigación clínica. Basándose en experiencias en otros campos, se ha especulado de un modo más teórico que real, con nuevas aproximaciones terapéuticas basadas en la transferencia pasiva de inmunidad específica mediante la transfusión de linfocitos CD4 estimulados, o en la administración de células dendríticas autólogas estimuladas con antígenos virales *in vitro*.

Si bien están en marcha multitud de proyectos encaminados a encontrar una vacuna terapéutica frente al HIV, los resultados más prometedores han sido presentados recientemente por Merck en la última conferencia de retrovirus e infecciones oportunistas. En la citada conferencia, el Dr. Emini presentó los resultados preliminares de dos candidatos a vacunas frente al HIV. Ambas vacunas experimentales actúan utilizando vehículos denominados vectores para transportar un gen del HIV-1 conocido como *gag* al interior de las células. La vacuna de DNA con el gen *gag* del HIV-1 utiliza como vector DNA plásmido, o «desnudo». El otro candidato a vacuna utilizó como vector una cepa de adenovirus defectivo, el cual se basa en el empleo como vector de un virus del resfriado común modificado, de tal modo que no pueda tener actividad replicativa propia ni causar enfermedad, al que se le añade el gen *gag* del HIV-1. La liberación del gen *gag* del HIV-1 en el interior de las células estimula al organismo a generar una respuesta

inmunitaria celular potente frente al HIV-1, estimulando la proliferación de linfocitos citotóxicos específicos, que están programados para reconocer y destruir las células infectadas por el HIV-1, tanto en ese momento como en el futuro. Los resultados de estos ensayos en fase I demuestran que las dos vacunas experimentales provocan respuestas inmunitarias celulares anti-HIV-1 específicas contra proteínas virales codificadas en el gen *gag* en sujetos no infectados por el HIV-1, con un excelente perfil de seguridad asociado.

Enrique Redondo Santamaría

Médico especialista en enfermedades infecciosas. Desde 1997 es el director *senior* de Investigación Clínica en medicamentos antiinfecciosos en la compañía Merck (España). Anteriormente trabajó en la sección de antivirales de Bristol-Myers Squibb; en el Departamento de Medicina Interna de la Clínica Nuestra Señora de América (Madrid) y en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal (Madrid), donde fue miembro electo para la Comisión de Políticas de Infecciones Nosocomiales y Antimicrobianas, así como secretario electo y miembro de la Comisión de Emergencia. Es miembro de la American Society for Microbiology (ASM) y de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Ha publicado artículos en libros, revistas internacionales y nacionales, y preparado un gran número de comunicaciones para congresos.